

**KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN  
KEAMANAN EMPAGLIFLOZIN PADA PASIEN  
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI  
GAGAL JANTUNG KONGESTIF**



**SYLVIA HUSEN**

**2443016230**

**PROGRAM STUDI S1  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA  
2021**

**KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN  
EMPAGLIFLOZIN PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2  
DENGAN KOMPLIKASI GAGAL JANTUNG KONGESTIF**

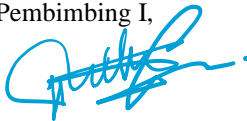
**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

**OLEH:**  
**SYLVIA HUSEN**  
**2443016230**

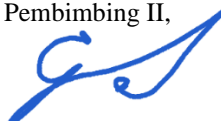
Telah disetujui pada tanggal 24 Juni 2021 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Prettysun Ang Mellow Sp.PD  
NIK. 152.12.0752

Pembimbing II,



apt. Galuh Nawang P, M.Farm-Klin.  
NIK. 241.14.0810

Mengetahui,  
Ketua Penguji



Elisabeth Kasih, S.Farm.Klin., Apt  
NIK. 241.14.0831

**LEMBAR PERSETUJUAN**  
**PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Kajian Literatur Efektivitas dan Keamanan Empagliflozin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Gagal Jantung Kongestif** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 24 Juni 2021



Sylvia Husen  
2443016230

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 24 Juni 2021



Sylvia Husen  
2443016230

## ABSTRAK

### KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN EMPAGLIFLOZIN PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI GAGAL JANTUNG KONGESTIF

SYLVIA HUSEN  
2443016230

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Diabetes Mellitus diklasifikasikan menjadi 4 kategori yaitu Diabetes mellitus tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. DM tipe 2 menyumbang antara 90% sampai 95% dari diabetes. Empagliflozin merupakan obat golongan SGLT-2 inhibitor yang direkomendasikan oleh ADA pada pasien DMT2 dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD), gagal ginjal kronis, dan gagal jantung. Empagliflozin bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan memfasilitasi ekskresi glukosa melalui urin, sehingga dapat memperbaiki kontrol glikemik. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan penggunaan terapi empagliflozin pada pasien DMT2 dengan komplikasi gagal jantung atau penyakit kardiovaskular lainnya. Proses pencarian artikel dalam kajian literatur ini menggunakan *database* PubMed dengan kombinasi kata kunci ("*Diabetes Mellitus, Type 2/complications*"[Mesh]) AND "*empagliflozin*" [Supplementary Concept], dan didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu 8 artikel dengan metode *Randomized Control Trial* (RCT) dan 2 artikel dengan metode *Cohort*. Hasil kajian literatur dari 10 artikel, menunjukkan bahwa Empagliflozin memiliki efektivitas dalam memperbaiki kondisi kardiovaskular pada pasien DMT2 dengan menurunkan HbA1c, tekanan darah, kejadian rawat inap gagal jantung, kematian akibat kardiovaskular, menurunkan angka kejadian *major adverse Cardiovascular Event* (MACE), dan mempunyai efek renoprotektif. Efek samping terjadi pada penggunaan empagliflozin adalah infeksi genital, infeksi saluran kemih, depleksi volume, dan ketoasidosis.

**Kata kunci:** Empagliflozin, Diabetes Mellitus tipe 2, Komplikasi, kardiovaskular, Efektivitas, Keamanan

## **ABSTRACT**

### **LITERATURE STUDY OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF EMPAGLIFLOZINE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH COMPLICATIONS OF CONGESTIVE HEART FAILURE**

**SYLVIA HUSEN  
2443016230**

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia that occurs due to the defects in insulin secretion, insulin action, or both. Diabetes Mellitus is classified into 4 categories, particularly type 1 DM, type 2 DM, gestational DM, and other types of DM. Type 2 diabetes accounts for between 90% and 95% of diabetes. Empagliflozin is an SGLT-2 inhibitor drug recommended by the ADA in T2DM patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney failure, and heart failure. Empagliflozin works by inhibiting glucose reabsorption in the proximal tubule and facilitating glucose excretion through the urine, thereby improving glycemic control. This literature review aimed to determine the effectiveness and safety of using empagliflozin therapy in T2DM patients with complications of heart failure or other cardiovascular diseases. The process of searching for articles in this literature review used the PubMed database with a combination of keywords ("Diabetes Mellitus, Type 2/complications"[Mesh]) AND "empagliflozin" [Supplementary Concept]), and 10 articles were found that met the inclusion criteria, consist of 8 articles with Randomized Control Trial (RCT) method and 2 articles using the Cohort method. The results of a literature review of 10 articles showed that Empagliflozin has effectiveness in improving cardiovascular health in T2DM patients by reducing HbA1c, blood pressure, heart failure hospitalization, cardiovascular mortality, and reduce the incidence *major adverse Cardiovascular Event* (MACE), and has a renoprotective effect. The side effects that can occur with the use of empagliflozin are genital infections, urinary tract infections, volume depletion, and ketoacidosis.

**Keywords:** Empagliflozin, Type 2 Diabetes Mellitus, Complications, cardiovascular, Effectiveness, Safety

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “Kajian Literatur Efektivitas dan Keamanan Empagliflozin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Gagal Jantung Kongestif” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu proses pengerjaan skripsi ini :

1. Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa mencurahkan berkat dan rahmatnya sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
2. Dr. Pretty Sun Ang Mellow Sp.PD., selaku pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan arahan untuk memberikan bimbingan sehingga dapat terselesaikan penelitian ini dengan baik.
3. apt. Galuh Nawang P, S.Farm., M.Farm-Klin., selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan bimbingan, waktu, saran dan motivasi untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
4. apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin., dan apt. Ida Ayu Andri P, S.Farm., M.Farm., selaku penguji yang telah banyak memberikan saran dan juga masukan dan saran yang sangat bermanfaat sehingga membuat penelitian ini lebih sempurna dari yang seharusnya.
5. apt. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.,Sc., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana yang baik untuk mendukung penelitian ini.

6. apt. Sumi Wijaya, Ph.D., dan apt. Diga Albrian S., M.Farm., selaku Dekan dan Ketua Prodi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya mandala Surabaya.
7. Dr. apt. Lannie Hadisoewignyo, M. Si., selaku dosen penasehat akademik dari awal semester hingga saat ini, yang telah memberikan arahan dan nasihat selama saya mengikuti proses pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Seluruh dosen pengajar, staff dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang memberikan ilmu bermanfaat dan arahan saat perkuliahan.
9. Kepada Nurul Husen selaku orang tua, adik, kakek, nenek dan om yang selalu membimbing, memberi arahan, serta dukungan agar dapat terselesaikannya pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. Kepada teman saya Atika, Rofi, Ulfa, Intan, Femi, Puja teman sehari-hari yang selalu memberikan saran dan bantuan agar terselesaikannya pendidikan ini.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan, maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, Agustus 2021

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK .....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	x
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Diabetes Mellitus .....	6
2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus .....	6
2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus .....	6
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus .....	7
2.1.4 Mekanisme Hiperglikemia Pada Kerusakan Jaringan .....	9
2.1.5 Komplikasi Diabetes Mellitus .....	12
2.1.6 Patofisiologi Diabetes Mellitus .....	13
2.1.7 Terapi Farmakologi .....	15
2.1.8 Terapi Non Farmakologi .....	18
2.2 Gagal Jantung Kongestif .....	19
2.2.1 Pengertian Gagal Jantung Kongestif .....	19
2.2.2 Klasifikasi Gagal Jantung .....	20

	<b>Halaman</b>
2.2.3 Patofisiologi Gagal Jantung .....	21
2.2.4 Diagnosis Gagal Jantung .....	23
2.3 Empagliflozin .....	24
2.3.1 Mekanisme Kerja .....	24
2.3.2 Efikasi .....	25
2.3.3 Dosis .....	26
2.3.4 Kontraindikasi .....	26
2.3.5 Efek Samping .....	27
2.3.6 Keamanan .....	27
2.4 <i>Evidence Based Medicine (EBM)</i> .....	27
2.4.1 <i>Literature Review</i> .....	30
2.4.2 <i>Searching Strategy</i> .....	33
2.5 Kerangka Konseptual .....	35
BAB 3 METODE PENELITIAN .....	37
3.1 Rancangan Penelitian .....	37
3.2 Pencarian Literatur .....	37
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	38
3.4 Studi Eligibilitas .....	38
3.5 Prosedur Pengumpulan Data .....	38
3.6 Definisi Operasional Penelitian .....	40
3.7 Pengolahan dan Analisis Data .....	42
3.8 Kerangka Operasional Penelitian .....	43
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....	44
4.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur .....	44
4.2 Karakteristik Jurnal .....	45

	<b>Halaman</b>
4.3 Efektivitas dan Keamanan Empagliflozin Pada Pasien Dengan Komplikasi Gagal Jantung atau Penyakit Kardiovaskular lainnya .....	46
4.4 Pembahasan .....	56
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....	63
5.1 Kesimpulan .....	63
5.2 Saran .....	63
DAFTAR PUSTAKA .....	64

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 4.1	Karakteristik Jurnal .....45
Tabel 4.2	Tabel Skrining Literatur .....46

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 .....	13
Gambar 2.2 Patofisiologi gagal jantung .....	21
Gambar 2.3 Mekanisme Kerja SGLT2 Inhibitor .....	24
Gambar 2.4 <i>Level Of Evidance</i> .....	28
Gambat 2.5 Kerangka Konseptual .....	35
Gambar 3.1 <i>Prisma Flow Diagram</i> .....	39
Gambar 3.2 Kerangka Operasional Penelitian .....	43
Gambar 4.1 Proses Kajian Literatur .....	44

## DAFTAR SINGKATAN

ASCVD	<i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CV	<i>cardiovascular</i>
DMT2	<i>Diabetes Mellitus tipe 2</i>
DPP-IV	<i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EKG	<i>elektrokardiogram</i>
EMPA	<i>Empagliflozin</i>
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
HbA1c	<i>Hemoglobin A1c</i>
HF	<i>Heart Failure</i>
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
MeSH	<i>medical subject headings</i>
MI	<i>Myocardial infarction</i>
NT-proBNP	<i>N-Terminal-pro hormone BNP</i>
PJK	<i>Penyakit Jantung Koroner</i>
RCT	<i>Randomized Control Trial</i>
SGLT2	<i>Sodium Glucose Co-transporter 2</i>
SR	<i>systematic review</i>
TZD	<i>Tiazolidindion</i>